

**This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record**

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

**Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.**

**Defects in the images may include (but are not limited to):**

- **BLACK BORDERS**
- **TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- **FADED TEXT**
- **ILLEGIBLE TEXT**
- **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- **COLORLED PHOTOS**
- **BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS**
- **GRAY SCALE DOCUMENTS**

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**



(19)



Europäisches Patentamt  
European Patent Office  
Office européen des brevets



(11) Numéro de publication: **0 577 903 A1**

(12)

## DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

(21) Numéro de dépôt: 92810515.4

(51) Int. Cl.<sup>5</sup>: **A61K 35/74, C12N 1/20,**  
//(C12N1/20,C12R1:23)

(22) Date de dépôt: 06.07.92

(43) Date de publication de la demande:  
12.01.94 Bulletin 94/02

(84) Etats contractants désignés:  
AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI LU MC  
NL PT SE

(71) Demandeur: **SOCIETE DES PRODUITS NESTLE  
S.A.**

Case postale 353  
CH-1800 Vevey(CH)

(72) Inventeur: **Brassart, Dominique**  
Rue de Remanan 21  
CH-1034 Bussigny(CH)  
Inventeur: **Michetti, Pierre, Division de**  
**Gastro-entérologie**  
**Centre Hospit. Univers. Vaudois**  
**CH-1011 Lausanne(CH)**  
Inventeur: **Neeser, Jean-Richard**  
Rue du Temple 34  
CH-1010 Lausanne(CH)

(74) Mandataire: **Wavre, Claude-Alain et al**  
55, avenue Nestlé  
CH-1800 Vevey (CH)

(54) **Agent antigestrisme.**

(57) Agent antigestrisme et/ou antiulcère présentant un  
pouvoir de déplacement de bactéries pathogènes  
sur des cellules intestinales et/ou gastriques.

EP 0 577 903 A1

La présente invention a pour objet un agent antigestrite et/ou antiulcère, et une souche de bactérie lactique capable de produire cet agent.

On sait que certaines souches de bactéries lactiques présentent de bonnes facultés d'adhésion à des cellules intestinales et se prêtent de ce fait à des utilisations thérapeutiques.

EP 199535 (Gorbach et Goldin), par exemple, propose une souche de Lactobacillus dénommée GG du nom de ses inventeurs, et déposée à l'ATCC (American Type Culture Collection) sous le No 53103, qui est destinée à être administrée à l'homme ou à des animaux dans un but thérapeutique ou prophylactique au niveau du tractus digestif.

La présente invention a pour but de proposer un agent antigestrite et/ou antiulcère, et/ou une souche de bactérie lactique capable de produire cet agent, qui puissent être administrés à l'homme ou à des animaux dans un but thérapeutique ou prophylactique au niveau de l'estomac, en particulier au niveau du pylore.

A cet effet, la présente invention propose un agent antigestrite et/ou antiulcère présentant un pouvoir de déplacement de bactéries pathogènes sur des cellules intestinales et/ou gastriques, une culture biologiquement pure d'une souche de bactérie lactique sélectionnée pour sa faculté de produire un tel agent, et une composition comprenant d'une part un tel agent ou une telle culture en quantité efficace et d'autre part un support ingérable, en particulier un support pharmaceutiquement acceptable et/ou un produit alimentaire tel qu'un lait acidifié, notamment un yogourt ou une formule lactée en poudre.

On a constaté en effet que certaines souches de bactéries lactiques sont capables de déplacer des bactéries pathogènes telles que Helicobacter (H.) pylori, par exemple, sur des cellules intestinales auxquelles elles adhèrent. On a constaté également que ces souches présentent la faculté de produire un agent présentant un tel pouvoir de déplacement, et notamment de le produire dans leur milieu de culture.

L'agent, la souche ou la composition selon la présente invention sont donc tout particulièrement destinés à être administrés à l'homme ou à des animaux dans un but thérapeutique ou prophylactique au niveau de l'estomac, notamment dans le traitement de gastrites ou d'ulcères de l'estomac ou du pylore. *Magenaustrang*

Parmi diverses souches sélectionnées selon la présente invention, l'une a été déposée, à titre d'exemple, selon le traité de Budapest, le 30.06.92, à la Collection Nationale de Cultures de Microorganismes (CNCM), Institut Pasteur, 28 rue du Dr Roux, 75724 Paris Cedex 15, France, où elle a reçu le No CNCM I-1225.

Des détails concernant la morphologie et les propriétés générales de cette souche sont donnés ci-après:

## 5 Morphologie

- Microorganisme Gram-positif, non motile, ne formant pas de spores.
- Bâtonnets isolés assez courts et trapus

10

## Métabolisme

- Microorganisme microaérophile, avec métabolisme homofermentaire donnant lieu à la production d'acide lactique L(+) et D(-).
- Autres caractéristiques: Catalase (-), production de CO<sub>2</sub> (-), hydrolyse de l'arginine (-).

15

## Fermentation des sucres:

20

Amygdaline (+), arabinose (-), cellobiose (+), esculine (+), fructose (+), galactose (-), glucose (+), lactose (+), maltose (+/-), mannitol (-), mannose (+), melibiose (-), raffinose (+), ribose (-), salicine (+), sucrose (+), trehalose (+).

25

Des détails concernant les facultés particulières pour lesquelles la présente souche peut être sélectionnée sont donnés ci-après:

30

## Adhésion

*anheften werden mit*

Une adhésion à des cellules gastriques peut être assimilée à une adhésion à des cellules intestinales dans la mesure où les récepteurs reconnus par un microorganisme sur les deux types de cellules sont similaires et ce microorganisme présente une faculté de forte adhésion aux deux types de cellules.

35

Certains microorganismes pathogènes tels que Helicobacter pylori, par exemple, semblent posséder cette faculté.

40

On peut vérifier en particulier que Helicobacter pylori est capable d'adhérer à des cellules intestinales humaines dérivées d'adénocarcinomes, les cellules HT29 (Pinto et al., Biol.Cell.44, 193-196, 1982), par exemple, en culture monocouche in vitro.

45

Pour ce faire, on cultive les cellules HT29 à 37°C dans un milieu essentiel minimum Eagle modifié par Dulbecco (DMEM) contenant 10% de galactose et du sérum de veau dialysé, sous atmosphère à 10% de CO<sub>2</sub> et 90% d'air, et on les utilise avant le 20ème passage de culture. On réalise les cultures sur des lamelles de verre dégraissées placées dans des boîtes à 24 puits.

50

On cultive H.pylori sur plaques Müller-Hinton 10% sang de mouton, à 37°C sous atmosphère à 5% d'O<sub>2</sub>, 10% de CO<sub>2</sub> et 85% d'azote, durant 72

55

h. On gratte les plaques, on récolte les bactéries et on les lave en solution physiologique.

On inocule *H.pylori* sur les cellules HT29, à raison de  $10^6$  germes viables ou cellules (cfu) par  $\text{cm}^2$ . On incube 2h à  $37^\circ\text{C}$  et on lave trois fois les monocouches.

On détermine le nombre de cellules de *H.pylori* qui ont adhéré aux cellules HT29 à l'aide d'un test uréase (Jatrox-Hp-Test) dont le principe est qu'une solution aqueuse d'urée et de rouge phénol passe du jaune au rose fuchsia en présence d'uréase, qui catabolise la production de métabolites basiques de l'urée, l'ammonium et le bicarbonate. L'intensité de la réaction est lue au spectrophotomètre à 550nm. Ce test est linéaire pour des valeurs comprises entre  $10^4$  et  $10^6$  cfu/ml.

#### Déplacement

Pour déterminer un pouvoir de déplacement de bactéries pathogènes présenté par une souche, une culture, un agent et ou une composition selon la présente invention, on peut examiner dans quelle mesure ils sont capables de déplacer les *H.pylori* adhérents aux cellules HT29, par exemple.

Pour ce faire, on peut ajouter une solution ou suspension de bactérie lactique à sélectionner ou d'agent à tester aux cellules HT29 auxquelles adhèrent les cellules de *H.pylori*, incubé durant 1h, laver plusieurs fois et pratiquer le test uréase.

Si l'on ajoute ainsi une culture de la souche *L.acidophilus* CNCM I-1225, par exemple, avec son milieu de culture (MRS ou lait, par exemple) dilué à 50% dans du DMEM, à raison de  $10^7$  cfu par  $\text{cm}^2$ , on constate que des  $2.10^6$  cfu de *H.pylori* adhérentes dénombrées par  $\text{cm}^2$  en l'absence de bactérie compétitrice, il ne reste que  $6.10^3$  cfu/ $\text{cm}^2$  après incubation de 1h avec cette souche *L.acidophilus* CNCM I-1225.

Ceci montre tout l'intérêt que peut présenter une telle souche dans le traitement de gastrites ou d'ulcères de l'estomac ou du pylore.

De même, si l'on ajoute aux cellules HT29 auxquelles adhèrent les cellules de *H.pylori* le surnageant de la culture de *L.acidophilus* ci-dessus, on observe également un très fort déplacement de *H.pylori*.

Ceci montre que certaines souches de bactéries lactiques, en l'occurrence la souche *L.acidophilus* CNCM I-1225, peuvent sécréter un agent antigestrisme et/ou antiulcère dans leur milieu de culture. Un tel surnageant et un tel agent extrait de ce surnageant peuvent donc eux-mêmes présenter un très grand intérêt dans le traitement de gastrites ou d'ulcères de l'estomac ou du pylore.

#### Revendications

1. Agent antigestrisme et/ou antiulcère présentant un pouvoir de déplacement de bactéries pathogènes sur des cellules intestinales et/ou gastriques.
2. Agent selon la revendication 1, présentant un pouvoir de déplacement de *Helicobacter pylori*.
3. Agent selon la revendication 1, produit par une souche de bactérie lactique.
4. Agent selon la revendication 1, produit par une souche de *Lactobacillus acidophilus*.
5. Agent selon la revendication 1, produit par la souche de *Lactobacillus acidophilus* CNCM I-1225.
6. Agent selon la revendication 5, produit par ladite souche dans son milieu de culture.
7. Agent selon la revendication 5, comprenant un milieu de culture de ladite souche.
8. Culture biologiquement pure d'une souche de bactérie lactique sélectionnée pour sa faculté de produire un agent antigestrisme et/ou antiulcère présentant un pouvoir de déplacement de bactéries pathogènes, notamment *Helicobacter pylori*, sur des cellules intestinales et/ou gastriques.
9. Culture biologiquement pure de la souche *Lactobacillus acidophilus* CNCM-I-1225.
10. Composition comprenant un agent selon l'une des revendications 1 à 7 ou une culture selon l'une des revendications 8 et 9, ainsi qu'un support ingérable, en particulier un support pharmaceutiquement acceptable et/ou un produit alimentaire tel qu'un lait acidifié, notamment un yogourt ou une formule lactée en poudre.



Office européen  
des brevets

# RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

Numero de la demande

EP 92 81 0515

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int. Cl.5)
D,X	EP-A-0 199 535 (THE NEW ENGLAND MEDICAL CENTER HOSPITALS, INC.) * page 1, ligne 31 - page 2, ligne 23 * * page 10, ligne 6 - ligne 34 * ---	1,3,4, 6-8,10	A61K35/74 C12N1/20 //(C12N1/20, C12R1:23)
A	WO-A-9 109 608 (GRAHN, EVA ET AL.) * page 2, ligne 30 - page 3, ligne 14 * * page 3, ligne 21 - page 4, ligne 2 * ---	1,3,6-8, 10	
A	WO-A-8 905 849 (CHR. HANSEN'S LABORATORIUM A/S) * page 1, ligne 30 - page 2, ligne 19 * * page 2, ligne 27 - ligne 33 * * page 5, ligne 1 - page 8, ligne 12 * * page 9, ligne 4 - ligne 21 * * page 11, ligne 5 - ligne 15 * -----	1,3,4, 6-8,10	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.5)
			A61K C12R
Le présent rapport a été établi pour toutes les revendications			
Lieu de la recherche LA HAYE		Date d'achèvement de la recherche 10 FEVRIER 1993	Examineur MONTERO LOPEZ B.
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES			
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons ..... & : membre de la même famille, document correspondant	



Office européen  
des brevets

# RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

Numero de la demande

EP 92 81 0515

## DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int. Cl.5)
D,X	EP-A-0 199 535 (THE NEW ENGLAND MEDICAL CENTER HOSPITALS, INC.) * page 1, ligne 31 - page 2, ligne 23 * * page 10, ligne 6 - ligne 34 * ----	1,3,4, 6-8,10	A61K35/74 C12N1/20 //(C12N1/20, C12R1:23)
A	WO-A-9 109 608 (GRAHN, EVA ET AL.) * page 2, ligne 30 - page 3, ligne 14 * * page 3, ligne 21 - page 4, ligne 2 * ----	1,3,6-8, 10	
A	WO-A-8 905 849 (CHR. HANSEN'S LABORATORIUM A/S) * page 1, ligne 30 - page 2, ligne 19 * * page 2, ligne 27 - ligne 33 * * page 5, ligne 1 - page 8, ligne 12 * * page 9, ligne 4 - ligne 21 * * page 11, ligne 5 - ligne 15 * -----	1,3,4, 6-8,10	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.5)
			A61K C12R

Le présent rapport a été établi pour toutes les revendications

Lieu de la recherche

LA HAYE

Date d'achèvement de la recherche

10 FEVRIER 1993

Examinateur

MONTERO LOPEZ B.

### CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES

X : particulièrement pertinent à lui seul  
Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie  
A : arrière-plan technologique  
O : divulgation non-écrite  
P : document intercalaire

T : théorie ou principe à la base de l'invention  
E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date  
D : cité dans la demande  
L : cité pour d'autres raisons  
.....  
& : membre de la même famille, document correspondant

h. On gratte les plaques, on récolte les bactéries et on les lave en solution physiologique.

On inocule *H.pylori* sur les cellules HT29, à raison de  $10^6$  germes viables ou cellules (cfu) par  $\text{cm}^2$ . On incube 2h à  $37^\circ\text{C}$  et on lave trois fois les monocouches.

On détermine le nombre de cellules de *H.pylori* qui ont adhéré aux cellules HT29 à l'aide d'un test uréase (Jatrox-Hp-Test) dont le principe est qu'une solution aqueuse d'urée et de rouge phénol passe du jaune au rose fuchsia en présence d'uréase, qui catabolise la production de métabolites basiques de l'urée, l'ammonium et le bicarbonate. L'intensité de la réaction est lue au spectrophotomètre à 550nm. Ce test est linéaire pour des valeurs comprises entre  $10^4$  et  $10^6$  cfu/ml.

#### Déplacement

Pour déterminer un pouvoir de déplacement de bactéries pathogènes présenté par une souche, une culture, un agent et ou une composition selon la présente invention, on peut examiner dans quelle mesure ils sont capables de déplacer les *H.pylori* adhérents aux cellules HT29, par exemple.

Pour ce faire, on peut ajouter une solution ou suspension de bactérie lactique à sélectionner ou d'agent à tester aux cellules HT29 auxquelles adhèrent les cellules de *H.pylori*, incuber durant 1h, laver plusieurs fois et pratiquer le test uréase.

Si l'on ajoute ainsi une culture de la souche *L.acidophilus* CNCM I-1225, par exemple, avec son milieu de culture (MRS ou lait, par exemple) dilué à 50% dans du DMEM, à raison de  $10^7$  cfu par  $\text{cm}^2$ , on constate que des  $2.10^6$  cfu de *H.pylori* adhérentes dénombrées par  $\text{cm}^2$  en l'absence de bactérie compétitrice, il ne reste que  $6.10^3$  cfu/ $\text{cm}^2$  après incubation de 1h avec cette souche *L.acidophilus* CNCM I-1225.

Ceci montre tout l'intérêt que peut présenter une telle souche dans le traitement de gastrites ou d'ulcères de l'estomac ou du pylore.

De même, si l'on ajoute aux cellules HT29 auxquelles adhèrent les cellules de *H.pylori* le surnageant de la culture de *L.acidophilus* ci-dessus, on observe également un très fort déplacement de *H.pylori*.

Ceci montre que certaines souches de bactéries lactiques, en l'occurrence la souche *L.acidophilus* CNCM I-1225, peuvent sécréter un agent antigastrique et/ou antiulcère dans leur milieu de culture. Un tel surnageant et un tel agent extrait de ce surnageant peuvent donc eux-mêmes présenter un très grand intérêt dans le traitement de gastrites ou d'ulcères de l'estomac ou du pylore.

#### Revendications

1. Agent antigastrique et/ou antiulcère présentant un pouvoir de déplacement de bactéries pathogènes sur des cellules intestinales et/ou gastriques.
2. Agent selon la revendication 1, présentant un pouvoir de déplacement de *Helicobacter pylori*.
3. Agent selon la revendication 1, produit par une souche de bactérie lactique.
4. Agent selon la revendication 1, produit par une souche de *Lactobacillus acidophilus*.
5. Agent selon la revendication 1, produit par la souche de *Lactobacillus acidophilus* CNCM I-1225.
6. Agent selon la revendication 5, produit par ladite souche dans son milieu de culture.
7. Agent selon la revendication 5, comprenant un milieu de culture de ladite souche.
8. Culture biologiquement pure d'une souche de bactérie lactique sélectionnée pour sa faculté de produire un agent antigastrique et/ou antiulcère présentant un pouvoir de déplacement de bactéries pathogènes, notamment *Helicobacter pylori*, sur des cellules intestinales et/ou gastriques.
9. Culture biologiquement pure de la souche *Lactobacillus acidophilus* CNCM-I-1225.
10. Composition comprenant un agent selon l'une des revendications 1 à 7 ou une culture selon l'une des revendications 8 et 9, ainsi qu'un support ingérable, en particulier un support pharmaceutiquement acceptable et/ou un produit alimentaire tel qu'un lait acidifié, notamment un yogourt ou une formule lactée en poudre.



h. On gratte les plaques, on récolte les bactéries et on les lave en solution physiologique.

On inocule *H.pylori* sur les cellules HT29, à raison de  $10^6$  germes viables ou cellules (cfu) par  $\text{cm}^2$ . On incube 2h à  $37^\circ\text{C}$  et on lave trois fois les monocouches.

On détermine le nombre de cellules de *H.pylori* qui ont adhéré aux cellules HT29 à l'aide d'un test uréase (Jatrox-Hp-Test) dont le principe est qu'une solution aqueuse d'urée et de rouge phénol passe du jaune au rose fuchsia en présence d'uréase, qui catabolise la production de métabolites basiques de l'urée, l'ammonium et le bicarbonate. L'intensité de la réaction est lue au spectrophotomètre à 550nm. Ce test est linéaire pour des valeurs comprises entre  $10^4$  et  $10^6$  cfu/ml.

#### Déplacement

Pour déterminer un pouvoir de déplacement de bactéries pathogènes présenté par une souche, une culture, un agent et ou une composition selon la présente invention, on peut examiner dans quelle mesure ils sont capables de déplacer les *H.pylori* adhérents aux cellules HT29, par exemple.

Pour ce faire, on peut ajouter une solution ou suspension de bactérie lactique à sélectionner ou d'agent à tester aux cellules HT29 auxquelles adhèrent les cellules de *H.pylori*, incubé durant 1h, laver plusieurs fois et pratiquer le test uréase.

Si l'on ajoute ainsi une culture de la souche *L.acidophilus* CNCM I-1225, par exemple, avec son milieu de culture (MRS ou lait, par exemple) dilué à 50% dans du DMEM, à raison de  $10^7$  cfu par  $\text{cm}^2$ , on constate que des  $2.10^6$  cfu de *H.pylori* adhérentes dénombrées par  $\text{cm}^2$  en l'absence de bactérie compétitrice, il ne reste que  $6.10^3$  cfu/ $\text{cm}^2$  après incubation de 1h avec cette souche *L.acidophilus* CNCM I-1225.

Ceci montre tout l'intérêt que peut présenter une telle souche dans le traitement de gastrites ou d'ulcères de l'estomac ou du pylore.

De même, si l'on ajoute aux cellules HT29 auxquelles adhèrent les cellules de *H.pylori* le surnageant de la culture de *L.acidophilus* ci-dessus, on observe également un très fort déplacement de *H.pylori*.

Ceci montre que certaines souches de bactéries lactiques, en l'occurrence la souche *L.acidophilus* CNCM I-1225, peuvent sécréter un agent antigestricite et/ou antiulcère dans leur milieu de culture. Un tel surnageant et un tel agent extrait de ce surnageant peuvent donc eux-mêmes présenter un très grand intérêt dans le traitement de gastrites ou d'ulcères de l'estomac ou du pylore.

#### Revendications

1. Agent antigestricite et/ou antiulcère présentant un pouvoir de déplacement de bactéries pathogènes sur des cellules intestinales et/ou gastriques.
2. Agent selon la revendication 1, présentant un pouvoir de déplacement de *Helicobacter pylori*.
3. Agent selon la revendication 1, produit par une souche de bactérie lactique.
4. Agent selon la revendication 1, produit par une souche de *Lactobacillus acidophilus*.
5. Agent selon la revendication 1, produit par la souche de *Lactobacillus acidophilus* CNCM I-1225.
6. Agent selon la revendication 5, produit par ladite souche dans son milieu de culture.
7. Agent selon la revendication 5, comprenant un milieu de culture de ladite souche.
8. Culture biologiquement pure d'une souche de bactérie lactique sélectionnée pour sa faculté de produire un agent antigestricite et/ou antiulcère présentant un pouvoir de déplacement de bactéries pathogènes, notamment *Helicobacter pylori*, sur des cellules intestinales et/ou gastriques.
9. Culture biologiquement pure de la souche *Lactobacillus acidophilus* CNCM-I-1225.
10. Composition comprenant un agent selon l'une des revendications 1 à 7 ou une culture selon l'une des revendications 8 et 9, ainsi qu'un support ingérable, en particulier un support pharmaceutiquement acceptable et/ou un produit alimentaire tel qu'un lait acidifié, notamment un yogourt ou une formule lactée en poudre.



Office européen  
des brevets

# RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

Numero de la demande

EP 92 81 0515

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int. Cl.5)
D,X	EP-A-0 199 535 (THE NEW ENGLAND MEDICAL CENTER HOSPITALS, INC.) * page 1, ligne 31 - page 2, ligne 23 * * page 10, ligne 6 - ligne 34 * ---	1,3,4, 6-8,10	A61K35/74 C12N1/20 //(C12N1/20, C12R1:23)
A	WO-A-9 109 608 (GRAHN, EVA ET AL.)  * page 2, ligne 30 - page 3, ligne 14 * * page 3, ligne 21 - page 4, ligne 2 * ---	1,3,6-8, 10	
A	WO-A-8 905 849 (CHR. HANSEN'S LABORATORIUM A/S) * page 1, ligne 30 - page 2, ligne 19 * * page 2, ligne 27 - ligne 33 * * page 5, ligne 1 - page 8, ligne 12 * * page 9, ligne 4 - ligne 21 * * page 11, ligne 5 - ligne 15 *  -----	1,3,4, 6-8,10	
Le présent rapport a été établi pour toutes les revendications			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.5)
			A61K C12R
Lieu de la recherche LA HAYE		Date d'achèvement de la recherche 10 FEVRIER 1993	Examinateur MONTERO LOPEZ B.
<b>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</b> X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire  T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons ----- & : membre de la même famille, document correspondant			